

Impacto da terapêutica com inibidores do fator de necrose tumoral alfa no risco de doença cardiovascular em doentes com psoríase moderada a grave

FILIPA CARREIRA MENDES ANDRADE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Orientador

Professor Doutor Tiago da Costa Ferreira Torres

Dissertação elaborada no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina

Título: Impacto da terapêutica com inibidores do fator de necrose tumoral alfa no risco de doença cardiovascular em doentes com psoríase moderada a grave

Autora: Filipa Carreira Mendes Andrade¹

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Costa Ferreira Torres²

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; Centro Hospitalar do Porto, CHP.

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n. 228, 4050-313, Porto

¹ – Aluna do 6º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 200305220

Endereço eletrónico: fcmandrade@gmail.com

² – Assistente Hospitalar no Serviço de Dermatologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto; Professor Assistente do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: torres.tiago@outlook.com

Tese redigida de acordo com as normas preconizadas pela revista Anais Brasileiros de Dermatologia.

Agradecimentos

Quero expressar aqui os meus agradecimentos a todos os que, de qualquer forma, contribuíram para a realização desta tese. À minha família que sempre me apoiou em todos os momentos difíceis. À minha amiga Joana, ouvinte e interlocutora privilegiada, cujo apoio paciente e esclarecido evitou em algumas ocasiões o desânimo. Ao Dr. Tiago Torres que com a sua experiência e saber me orientou e forneceu material necessário à realização deste trabalho. Por último, a todos os meus amigos que me escutaram e ajudaram direta ou indiretamente. Muito obrigada.

Índice

Resumo.....	1
Abstract.....	2
1. Introdução.....	3
2. Psoríase e doença cardiovascular.....	4
2.1. Fatores de risco cardiometabólicos.....	5
2.2. Aterosclerose.....	8
3. Efeito da terapêutica com inibidores do fator de necrose tumoral alfa no risco de doença cardiovascular.....	12
4. Conclusão.....	19
Bibliografia.....	21

Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória crónica que atinge 2 a 3% da população. Vários estudos têm demonstrado que a psoríase se associa a um aumento do risco de doença cardiovascular devido, por um lado, ao aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como a diabetes mellitus, a hipertensão, a dislipidemia e obesidade e, por outro, à inflamação sistémica crónica que promove o desenvolvimento de disfunção endotelial e aterosclerose prematura.

Esta revisão da literatura tem como objetivo avaliar o impacto dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa na função endotelial e no risco de doença cardiovascular nos doentes com psoríase moderada a grave.

Os estudos realizados até ao momento sugerem que o tratamento da psoríase com estes fármacos se associa a melhoria dos marcadores de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica e a diminuição do risco de doença cardiovascular.

Palavras-chave: Psoríase, doença cardiovascular, fatores de risco cardiometabólicos, disfunção endotelial, aterosclerose, inibidores do fator de necrose tumoral alfa.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects 2 to 3% of the population. Several studies have shown that psoriasis is associated with increased risk of cardiovascular disease due to increased prevalence of traditional cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity and to chronic systemic inflammation that promotes the development of endothelial dysfunction and premature atherosclerosis.

This literature review aims to explore the impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors in endothelial function and risk of cardiovascular disease in patients with moderate to severe psoriasis.

The studies conducted thus far suggest that psoriasis treatment with these drugs is associated with improvement in endothelial dysfunction markers and subclinical atherosclerosis and a decreased risk of myocardial infarction.

Keywords: Psoriasis, cardiovascular disease, cardiometabolic risks factors, endothelial dysfunction, atherosclerosis, tumor necrosis factor alpha inhibitors.

1. Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada que atinge cerca de 2 e os 3% da população.^{1,2,3} Tem um pico de prevalência bimodal, ocorrendo principalmente entre os 20 e 30 e os 50 e 60 anos de idade, mas pode surgir em qualquer época da vida. O seu curso crônico caracteriza-se por períodos de exacerbação, de intensidade variável, intercalados por fases de acalmia e, raramente, remissões espontâneas. 70 a 80% dos doentes sofrem de formas ligeiras da doença, capazes de serem controladas exclusivamente com terapêutica tópica.^{1,2,3} A psoríase crônica em placas é a forma mais comum da doença, atingindo cerca de 90% dos doentes e manifesta-se por placas eritematosas, de bordos bem definidos, recobertas por uma escama cinzento-esbranquiçada pouco aderente, cuja remoção revela um pontuado hemorrágico (sinal de Auspitz), patognomônico da doença. Para além das suas manifestações cutâneas e articulares, a psoríase é uma doença inflamatória sistêmica, que se associa a múltiplas comorbilidades, das quais se destacam, as cardiometabólicas.^{1,2,3}

Apesar de não estar claramente estabelecido se a psoríase constitui um fator de risco independente de doença cardiovascular, existe forte evidência de uma associação com as doenças cardiovasculares – enfarte do miocárdio (EM), doença vascular periférica, acidente vascular cerebral (AVC) –, desconhecendo-se ainda, na totalidade, os mecanismos responsáveis por esta associação.⁴ Pensa-se que esteja relacionado, por um lado, com a existência de vias inflamatórias comuns entre a psoríase e a aterosclerose, ambas associadas a um estado pró-inflamatório crônico, pró-angiogénico e pró-trombótico e, por outro lado, com a inflamação sistêmica que influencia o desenvolvimento de múltiplos fatores de risco cardiovasculares, como a diabetes mellitus (DM), a hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia, e a síndrome metabólica (SM) contribuindo, desta forma, para o aumento do risco cardiovascular. Assim, a inflamação sistêmica terá um papel relevante no desenvolvimento da aterosclerose prematura e dos fatores de risco cardiovasculares, em particular nas formas mais graves e mais prolongadas da doença.^{5,6}

Múltiplos estudos têm demonstrado existir, nos doentes com psoríase, maior incidência de DM, de HTA, de obesidade e de SM.^{4,7,8,9} Além disso, estes doentes têm

um aumento significativo do risco cardiovascular e que aqueles com doença moderada a grave apresentam uma taxa de mortalidade superior à da população em geral.^{10,11,12}

Deste modo, recentemente, tem-se procurado perceber qual o papel da terapêutica sistêmica na redução do risco de doença cardiovascular e prevenção da doença aterotrombótica. Os dados sobre o efeito dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) a este nível são limitados.

O objetivo desta revisão da literatura é analisar a evidência atual do impacto dos inibidores do TNF- α na função endotelial e no risco de doença cardiovascular nos doentes com psoríase moderada a grave.

2. Psoríase e doença cardiovascular

Nos últimos anos, vários estudos têm mostrado que a doença cardiovascular é uma causa importante de morbidade e mortalidade dos doentes com psoríase e é responsável por uma diminuição substancial da sua expectativa de vida.^{10,13,14}

Um estudo coorte de base populacional realizado por Gelfand *et al*¹⁴ mostrou que os doentes com psoríase têm um risco relativo (RR) aumentado de EM, mesmo após a análise multivariada dos restantes fatores de risco cardiovascular. O RR aumentava com a gravidade da doença psoriática, sendo que jovens do sexo masculino, com 30 anos, tinham um risco de EM 3 vezes superior. O aumento do risco observou-se em todas as faixas etárias, mas diminuía com a idade. No mesmo estudo verificou-se que os doentes com psoríase grave apresentavam uma diminuição de 6 anos na sua esperança média de vida, sendo a doença cardiovascular a principal causa de mortalidade. Estes resultados sugerem, assim, que a psoríase pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular prematura. Um outro estudo, que usou a mesma base de dados (United Kingdom General Practice Research Database, GPRD) mostrou que a incidência dos fatores de risco cardiovascular, incluindo DM, HTA, dislipidemia e obesidade, estava aumentada relativamente à da população em geral.¹⁵

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliaram o risco cardiovascular em 201.239 doentes com psoríase moderada e 17.415 doentes com psoríase grave. Neste estudo verificou-se, nos doentes com psoríase moderada, um aumento significativo do

risco de EM (RR, 1.29; 95%, Intervalo de confiança, IC, 1.02-1.63) e de AVC (RR, 1.12; 95% IC, 1.08-1.16). Constatou-se, ainda, nos doentes com psoríase grave, um aumento significativo quer do risco de EM (RR, 1.70; 95% IC, 1.32-2.18) e AVC (RR, 1.56; 95% IC, 1.32-1.84) quer do risco de morte por doença cardiovascular (RR, 1.39; 95% IC, 1.11-1.74). Os autores estimaram existir um aumento anual de 11.500 mortes por doença cardiovascular nos doentes com psoríase.¹¹

Numa outra meta-análise verificou-se que os doentes com psoríase apresentavam um risco significativamente elevado de EM (odds ratio, OR, 1.25; 95% IC, 1.03-1.52), mesmo após o controlo dos principais fatores de risco cardiovascular, e que esse risco era mais pronunciado nos indivíduos com doença mais grave e mais prolongada.¹² Também se observou um aumento significativo do risco de doença arterial coronária (OR variou entre 1.19; 95% IC, 1.14-1.24 a 1.84; 95% IC, 1.09-3.09, dependendo do tipo de estudos analisados) que, tal como no EM, aumentava com a gravidade e a duração da doença.

Outras duas meta-análises recentes também identificaram, nos doentes com psoríase, um aumento significativo do risco quer de morte por doença cardiovascular (RR 1.37; 95% IC, 1.17-1.37¹⁶ e 1.22; 95% IC, 1.05-1.42¹⁷), quer de AVC (RR 1.59; 95% IC, 1.34-1.89¹⁶ e 1.21; 95% IC, 1.04-1.4¹⁷).

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da incidência de doença cardiovascular nos doentes com psoríase não são ainda totalmente conhecidos. Contudo, a inflamação sistémica presente na psoríase pode originar ou agravar outras doenças inflamatórias como a aterosclerose, do mesmo modo que a elevada incidência de fatores de risco cardiovascular (com provável relação genética¹⁸ e também associada à terapêutica sistémica) pode explicar esta associação.⁴

2.1. Fatores de risco cardiometabólicos

A psoríase está associada ao aumento da prevalência e da incidência de DM do tipo 2. Vários estudos têm mostrado existir uma associação entre a psoríase e níveis aumentados de glicose, hiperinsulinemia, resistência à insulina e DM do tipo 2, em particular nos doentes com psoríase mais grave.^{19,20,21} Uma revisão sistemática e meta-análise recentes concluíram que a prevalência de psoríase estava aumentada nos doentes

diabéticos, sendo o OR de 1.53 (95% IC, 1.06-1.24) e 1.97 (95% IC, 1.48-2.62) para os doentes com psoríase moderada e psoríase grave, respetivamente.²² A incidência de DM nos doentes com psoríase foi de 1.27 (95% IC, 1.16-1.4). Outros estudos mostraram que a prevalência aumentada de DM nos doentes com psoríase era independente de outros fatores de risco cardiovascular tradicionais, como a dislipidemia e a obesidade.^{15,23,24} Estão, ainda, por aclarar quais os mecanismos envolvidos, mas pensa-se que a inflamação crónica sistémica presente nos doentes com psoríase seja responsável, pelo menos em parte, pela insulinoresistência. O TNF- α , uma das citocinas pró-inflamatórias mais importantes na psoríase é capaz de induzir resistência à insulina através da sua ação sobre os adipócitos e hepatócitos.²⁵

Apesar de a psoríase e a HTA partilharem alguns fatores de risco, como o tabaco e a obesidade, foi demonstrado, em vários estudos, existir uma associação independente entre a psoríase e a HTA.²⁶ Uma meta-análise de 24 estudos observacionais recente mostrou que os doentes com psoríase moderada e com psoríase grave têm um risco de desenvolver HTA 1.30 e 1.49 vezes superior à da população em geral.²⁶ Outros estudos referiram uma maior prevalência da HTA nos doentes com psoríase grave e psoríase ligeira a moderada (40.3%, 32%, respetivamente) comparativamente à dos grupos controlo (11.5%).^{27,28} Uma análise de multivariáveis mostrou existir uma associação entre a HTA e a psoríase após ajuste para múltiplos fatores confundidores (OR 1.37; 95% IC, 1.29-1.46).²⁸ Desconhecem-se os mecanismos implicados nesta relação e várias têm sido as hipóteses propostas para os explicar. Alguns estudos mostraram níveis elevados de atividade plasmática da renina e da enzima conversora da angiotensina, bem como da endotelina 1 (um potente vasoconstritor), nos doentes com psoríase.^{26,29} Dado participarem na regulação do tónus vascular e estimularem a libertação de citocinas pró-inflamatórias podem contribuir para o mau controlo tensional observado nestes doentes.

Existe forte evidência de uma associação entre a dislipidemia e a psoríase. O Nurses' Health Study II mostrou que a hipercolesterolemia, particularmente nos indivíduos diagnosticados há mais de 7 anos, está associada a um risco aumentado de ocorrência de psoríase.³⁰ Nos doentes com psoríase têm-se verificado diferenças substanciais na composição e tamanho das lipoproteínas, bem como nos mecanismos de efluxo do colesterol.^{12,31,32} Estes doentes têm concentrações plasmáticas mais elevadas de colesterol total, colesterol associado às lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL), colesterol associado às lipoproteínas de muito baixa densidade (c-VLDL), triglicédeos

e lipoproteína A e concentrações séricas baixas de colesterol associado às lipoproteínas de alta densidade (c-HDL) e apolipoproteína B.^{33,34} Demonstrou-se existir nos doentes com psoríase, após correção para outros fatores de risco cardiovascular, uma associação entre o tamanho anormal das partículas de c-HDL e a inflamação vascular aórtica (medida pela tomografia por emissão de positrões-tomografia computadorizada) que é um marcador validado de doença cardiovascular.³¹ Para além disso, as alterações na composição do c-HDL dificultam o efluxo de colesterol dos macrófagos, situação que se agrava com a gravidade da doença psoriática.³⁵ A inflamação crónica associada à psoríase pode explicar, em parte, a alta prevalência de dislipidemia nestes doentes, dado que as citocinas expressas nesse contexto, como o TNF- α , a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e a leptina, estão implicadas na regulação dos níveis de lípidos, ácidos gordos livres e colesterol.^{36,37}

A associação entre a psoríase e a obesidade tem sido demonstrada por vários estudos.^{38,39,40,41} Uma revisão sistemática e meta-análise recentes mostraram que a prevalência da obesidade nos doentes psoriáticos estava aumentada (OR de 1.66; 95% IC, 1.46-1.89), quando comparada com a do grupo controlo, e que esta se associava com a gravidade da doença (OR 1.46; 95% IC, 1.17-1.82 para a doença ligeira e OR 2.23; 95% IC, 1.63-3.05 para a doença moderada a grave).⁴² Num outro estudo verificou-se um aumento da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes com psoríase, comparativamente aos controlos do mesmo sexo e idade tendo-se, ainda, observado uma tendência para a obesidade central.⁴³

Desconhece-se, ainda, se a obesidade antecede ou sucede o desenvolvimento de psoríase, faltando elucidar a etiologia dessa ligação. Pensa-se que a inflamação do tecido adiposo provocada pela psoríase leve à infiltração de monócitos e macrófagos no tecido adiposo dos doentes obesos e crie um microambiente proinflamatório, com produção de TNF- α , IL-6 e adipocinas (como por exemplo a leptina), e pro-trombótico, contribuindo para o desenvolvimento da SM.^{12,44} Também se tem observado um aumento dos níveis de adipocinas nos doentes psoriáticos, independente da obesidade, que se correlaciona com a gravidade e duração da doença. Por outro lado, os níveis plasmáticos de adiponectina (proteína com papel anti-inflamatório) estão diminuídos quer nos doentes obesos quer nos doentes psoriáticos.⁴⁵ A obesidade poderá, deste modo, potenciar e perpetuar o estado de inflamação crónica observado nos doentes com psoríase. Interessante é igualmente o facto de, também a gordura epicárdica, se encontrar aumentada nos doentes com psoríase, contribuindo desta forma para o

aumento do risco de doença cardiovascular, em particular, doença coronária, devido ao efeito da inflamação local.^{46,47}

A SM é definida como um conjunto de fatores de risco cardiovascular (HTA, obesidade central, intolerância à glicose e dislipidemia), cuja associação aumenta o risco cardiometabólico. Segundo o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), o diagnóstico da SM faz-se quando o indivíduo apresenta pelo menos 3 das seguintes condições: glicemia em jejum maior ou igual a 100 mg/dL (ou a receber tratamento); pressão arterial igual ou superior a 130/85 mmHg (ou a receber tratamento); triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dL (ou a receber tratamento para a hipertrigliceridemia); c-HDL inferior a 40 mg/dL nos homens ou inferior a 50 mg/dL nas mulheres (ou em tratamento) e circunferência da cintura igual ou superior a 102 cm nos homens ou 88 cm nas mulheres.⁴⁸

Os doentes com psoríase moderada a grave apresentam uma maior prevalência de SM, sendo que esta associação aumenta com a gravidade da doença. Numa meta-análise de 12 estudos observacionais verificou-se um OR de 2.26 (95% IC, 1.70-3.01) para SM numa população de 41.853 doentes psoriáticos, com uma prevalência que variou entre os 14 e os 40%.⁴⁹

2.2. Aterosclerose

A psoríase e a aterosclerose partilham mecanismos patogénicos e têm vias inflamatórias comuns, associadas a um estado pró-inflamatório crónico, pró-angiogénico e pró-trombótico.^{7,25,44} A inflamação na psoríase é semelhante à observada na aterosclerose, no que diz respeito ao perfil de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6, interferão gama), ao tipo de infiltrado inflamatório (com linfócitos T, macrófagos e monócitos) e às características das placas, sendo que ambas exibem elevada frequência de linfócitos T auxiliares 1 (Th1) e T auxiliares 17 (Th17).^{25,44} Tem-se observado, nas lesões psoriáticas e no plasma de doentes com psoríase um aumento da expressão de biomarcadores cardíacos, como a proteína quimiotática de monócitos 1 e a quimiocina derivada de macrófagos, sugerindo, mais uma vez, uma ponte entre a psoríase e a doença aterotrombótica.⁵⁰

Para além do acima referido, parece existir uma aterosclerose acelerada provocada pela inflamação sistémica presente na psoríase, associada à disfunção endotelial e ao stresse oxidativo, tal como ocorre noutras doenças inflamatórias crónicas sistémicas. A inflamação sistémica induz resistência à insulina que, por sua vez, diminui a libertação de vasodilatadores, como o óxido nítrico, pelas células endoteliais.³ O resultado é a disfunção endotelial que leva à expressão de moléculas de adesão, que são a base da formação das placas ateroscleróticas.⁵¹ Assim, tem-se procurando avaliar a presença de alterações vasculares precoces nos doentes com psoríase através de diversos marcadores de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica.

A espessura da íntima-média (EIM) carotídea é usada como marcador da gravidade da aterosclerose e é um preditor independente de doença cardiovascular.⁵² A ecografia com doppler modo B de alta resolução é aceite como um método fácil de avaliação da EIM carotídea e deteção de aterosclerose subclínica.⁵³ Num adulto saudável, a EIM carotídea varia entre 0.25 e 1.5 mm, dependendo da idade do doente e do local da artéria avaliado.⁵⁴ Uma diferença absoluta de 0,1mm na EIM carotídea aumenta em 10-15% o risco de EM e o risco de AVC em 13 a 18%.⁵² Enany *et al*⁵⁵ determinaram a EIM carotídea em 50 doentes com psoríase, sem história de doença cardiovascular e sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos, e 10 controlos, tendo verificado, nos doentes com psoríase, um aumento significativo da EIM da artéria carótida comum direita (0.76 ± 0.149 mm versus 0.97 ± 0.26 mm; $p < 0,05$), da artéria carótida comum esquerda (0.75 ± 0.14 mm versus 0.97 ± 0.26 mm; $p < 0,05$) e da artéria carótida interna direita (0.77 ± 0.17 mm versus 1.02 ± 0.29 mm; $p < 0,05$) comparativamente ao grupo controlo. Nos doentes psoriáticos, a EIM carotídea era maior nos indivíduos mais idosos, com doença mais prolongada e mais grave. Num estudo realizado por Baci *et al*⁵⁶ também se observou um aumento significativo da EIM das artérias carótida comum esquerda e direita nos doentes psoriáticos comparativamente ao grupo controlo (0.607 ± 0.144 mm versus 0.532 ± 0.101 ; $p = 0.06$ e 0.611 ± 0.157 mm versus 0.521 ± 0.117 mm; $p < 0,003$). O aumento na EIM carotídea dos doentes psoriáticos foi igualmente demonstrado por Arias-Santiago *et al*.⁵⁷

A rigidez arterial é um preditor de eventos cardiovasculares adversos.^{58,59} Uma das técnicas utilizadas para a sua avaliação é a medição da velocidade da onda de pulso (VOP) arterial, definida pela distância percorrida pelo fluxo sanguíneo dividida pelo tempo que esta leva a percorrer essa distância (m/s).⁵⁸ O estudo EDIVA confirmou que a VOP é um marcador independente de risco cardiovascular na população em geral,

com um hazard ratio (HR) de 1.216 por cada 1 m/s de aumento na VOP.⁶⁰ Yiu *et al*⁶¹ verificaram que a VOP braquial-tornozelo (VOP_{b-t}) nos doentes com psoríase estava significativamente aumentada quando comparada com a dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade (14.5 ± 2.5 m/s versus 13.2 ± 1.6 m/s; $p < 0,01$). Para além disso mostraram que, nos doentes psoriáticos, existia uma correlação positiva entre a VOP_{b-t} e a idade ($r=0.42$, $p < 0,01$). Num outro estudo, verificou-se que a psoríase moderada a grave estava associada ao aumento da rigidez arterial (avaliada pela VOP carotídea-femoral, VOP_{c-f}), sendo este aumento tanto maior quanto mais prolongada era a duração da doença.⁶²

A rigidez aórtica (RA) pode ser avaliada através da medição da pressão arterial (PA) combinada com o estudo ecocardiográfico.⁵⁸ Ardic *et al*⁶³ estudaram a relação entre a RA e a duração e a gravidade da psoríase. Nesse estudo foram incluídos 58 doentes com psoríase e 36 controlos. O índice de rigidez aórtico (IRA), a elasticidade e a distensibilidade aórticas foram calculados a partir dos diâmetros aórticos sistólicos e diastólicos, medidos pelo ecocardiograma, e da pressão arterial, avaliada pelo esfigmomanómetro. Os resultados mostraram que os doentes psoriáticos apresentavam um IRA significativamente superior à dos controlos e que este parâmetro era mais elevado nos doentes com doença mais prolongada. Verificaram, ainda, que a elasticidade e a tensão aórticas eram significativamente inferiores nos doentes com psoríase e que estas tinham uma correlação negativa quer com a gravidade quer com a duração da doença. Os resultados relatados por Bicer *et al*⁶⁴ vão de encontro aos descritos anteriormente. No entanto, os autores verificaram que os 3 parâmetros avaliados tinham correlação com a gravidade e com a duração da psoríase.

A vasodilatação das artérias de condutância em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo tem sido utilizada como um indicador de função endotelial.⁶⁵ A hiperemia reativa, um dos estímulos mais comumente usados para aumentar o fluxo sanguíneo, é induzida pela interrupção do fluxo sanguíneo arterial e ocasiona uma resposta vasomotora endotelial dependente do óxido nítrico que visa manter a integridade funcional do endotélio e restabelecer a homeostasia do fluxo. A dilatação arterial em resposta ao aumento do fluxo pode ser avaliada por ecodoppler. A redução da dilatação arterial com base no fluxo (dilatação mediada pelo fluxo – DMF), relativamente ao valor basal, indica disfunção endotelial e é um preditor de eventos cardiovasculares.⁶⁶ Em indivíduos saudáveis, a DMF da artéria braquial é superior a 8 a 10% do diâmetro basal.⁶⁷ Em indivíduos com doença cardiovascular a DMF está diminuída ou ausente.

A dilatação mediada pela nitroglicerina (DMN) avalia a resposta vasodilatadora endotelial-independente.⁵⁸

Um estudo levado a cabo por De Simone *et al*⁶⁸ avaliou a DMF e a DMN da artéria braquial, em 32 doentes com psoríase e 31 controlos. Neste estudo foram incluídos indivíduos com fatores de risco cardiovascular (HTA, tabagismo e hipercolesterolemia) mas sem história de eventos cardiovasculares adversos. A percentagem de DMF da artéria braquial relativamente ao diâmetro basal foi significativamente inferior nos doentes com psoríase ($6 \pm 6\%$) quando comparada com a dos controlos ($11 \pm 6\%$). O mesmo não se verificou com a DMN, cujas diferenças não atingiram significado estatístico. Ulusoy *et al*⁶⁹ obtiveram resultados semelhantes quando compararam os valores de DMF e DMN de 28 doentes psoriáticos com 28 controlos.

A tonometria arterial periférica digital é um exame não-invasivo e de fácil execução que avalia a função endotelial através da medição das variações na amplitude das ondas de pulso digitais em resposta à hiperemia – índice de hiperemia reativa (IHR). Alguns estudos mostraram que o IHR é um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos e que se correlaciona com fatores de risco cardiovascular.^{70,71} Yiu *et al*⁶¹ mostraram não existir diferenças significativas entre os IHR de doentes psoriáticos comparativamente ao grupo controlo (2.06 ± 0.59 versus 2.10 ± 0.44 ; $p=0.7$), tendo-se verificado o mesmo no estudo realizado por Jensen *et al*.⁷²

Estudos observacionais mostram que a inflamação, detetada por tomografia por emissão de positrões com 18F-fluorodesoxiglicose associada à tomografia computadorizada (FDG-PET/CT) nas artérias aorta e carótida, pode ser um preditor futuro de eventos cardiovasculares.^{73,74,75} Neste contexto, um estudo recente levado a cabo por Mehta *et al*⁷⁶ introduziu uma abordagem inovadora para o estudo da inflamação sistémica nos doentes com psoríase. Nesse estudo, a FDG-PET/CT permitiu, de uma maneira sensível, quantificável e anatomicamente localizável, detetar numerosas áreas de inflamação tecidual e vascular (através da medição da atividade inflamatória dos macrófagos, avaliada pelas captação de glucose por parte destas células) incluindo o fígado, as estruturas articulares e peri-articulares e os vasos sanguíneos, em 6 doentes com psoríase. Os autores compararam ainda a inflamação vascular medida pela FDG-PET/CT em 4 dos 6 doentes com psoríase com 4 controlos. Os doentes com psoríase apresentaram um aumento significativo de inflamação em múltiplos segmentos da aorta, mesmo após ajuste para os fatores de risco cardiovascular tradicionais. Um outro estudo

conduzido por Naik *et al*⁷⁷ avaliou a relação entre a inflamação vascular, medida por FDG-PET/CT, através da média da razão target-to-background (TBR) aórtica, e a gravidade da psoríase, através do índice da área e gravidade da psoríase. Nesse estudo, onde foram incluídos 60 doentes com psoríase e 30 controlos, verificou-se que a gravidade da doença estava associada ao aumento da TBR ($p=0.001$), mesmo efetuando ajuste para a idade, sexo e score de risco de Framingham. Assim, estes estudos sugerem que a inflamação vascular quantificada pela FDG-PET/CT pode ser mais um instrumento de avaliação de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica nos doentes com psoríase.

A maioria dos estudos acima referidos sugere que a psoríase se associa a disfunção endotelial e aterosclerose precoce, especialmente nos casos mais graves e prolongados da doença, independentemente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais.

3. Efeito da terapêutica com inibidores do TNF- α no risco de doença cardiovascular

O impacto dos inibidores do TNF- α na diminuição do risco de aterosclerose e na diminuição da morbilidade e mortalidade cardiovasculares em doentes com psoríase tem sido motivo de investigação.

Jókai *et al*⁷⁸, num estudo piloto com 16 doentes com psoríase grave (13 homens e 3 mulheres, com idade média de 44.25 anos e com duração média da doença de 16.8 anos), avaliaram o impacto do tratamento com inibidores do TNF- α na EIM arterial. Os inibidores do TNF- α (Etanercept, Infliximab e Adalimumab) foram administrados na dose padrão para o tratamento da psoríase vulgar grave (Protocolo Europeu S3) e os doentes foram seguidos durante seis meses. A EIM arterial foi medida nas artérias carótida (na bifurcação) e braquial (no terço médio do seu trajeto) através da ecografia com doppler modo B de alta resolução, no momento da avaliação inicial e após os 6 meses de tratamento. Para avaliar o grau de aterosclerose subclínica, os valores da EIM carotídea foram comparados com os de indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade (dados obtidos na literatura). A avaliação inicial por ecodoppler mostrou ausência de aterosclerose em grande parte dos doentes (13 dos 16), cujas idades variavam entre os

24-56 anos, tendo sido determinado um valor de EIM arterial (global) de $0.87 \text{ SD} \pm 0.34\text{mm}$. Constatou-se, ainda, que em 11 desses 13 doentes, a EIM carotídea estava aumentada comparativamente à dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade (35-39 anos: 0.77mm ; 40-49 anos: 0.83mm ; 50-59 anos: 0.85mm ; ≥ 60 anos: 10.5mm). Após 6 meses de tratamento com inibidores do TNF- α verificou-se, nesses 13 doentes, uma diminuição significativa nos valores da EIM arterial ($0.71 \text{ SD} \pm 0.23\text{mm}$; $p=0.0002$). Essa tendência também foi encontrada quando se avaliou a EIM em cada artéria separadamente (na artéria carótida a EIM passou de $0.98 \text{ SD} \pm 0.41$ para $0.82 \text{ SD} \pm 0.24\text{mm}$, $p=0.11$ e na artéria braquial a EIM passou de $0.75 \text{ SD} \pm 0.21$ para $0.60 \text{ SD} \pm 0.16\text{mm}$, $p=0.006$). No que diz respeito aos restantes 3 doentes envolvidos no estudo, cuja avaliação inicial por ecodoppler mostrou a presença de aterosclerose (EIM acima do valor superior ao normal relativamente a indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade) e de calcificação arterial, observou-se uma tendência para o agravamento da EIM. Assim, de acordo com este estudo, os inibidores do TNF- α diminuem a EIM nos doentes com psoríase grave e que não exibem doença aterosclerótica prévia irreversível.

Avgerinou *et al*⁷⁹ avaliaram o efeito do Adalimumab na $\text{VOP}_{\text{c-f}}$ e na DMF, medidas no início do estudo e às 12 semanas, em 14 doentes com psoríase. Os autores verificaram, à 12ª semana, um aumento significativo da DMF nos doentes com psoríase tratados com Adalimumab ($p=0.01$) mas não encontraram variações significativas na $\text{VOP}_{\text{c-f}}$.

Pina *et al*⁸⁰ realizaram um estudo prospetivo, com 29 doentes com psoríase moderada a grave, cujo objetivo era avaliar o impacto do Adalimumab na função endotelial e rigidez arterial através da determinação da DMF na artéria braquial e da VOP carotídea. Estes parâmetros foram medidos no início de terapêutica com Adalimumab e após 6 meses de tratamento. Foram excluídos do estudo doentes com história de eventos cardiovasculares adversos, DM, doença renal, HTA e índice de massa corporal igual ou superior a 35 kg/m^2 . Verificou-se que a DMF aumentou de forma significativa entre o início do estudo ($6.19 \pm 2.44\%$) e 6 meses após tratamento com Adalimumab ($7.46 \pm 2.43\%$, $p=0.008$), tendo-se, ainda, registado uma diminuição significativa da VOP carotídea ($6.28 \pm 1.04 \text{ m/s}$ no início do estudo e $5.69 \pm 1.31 \text{ m/s}$ aos 6 meses, $p=0.03$). De acordo com este estudo, o Adalimumab melhora a função endotelial e a rigidez arterial nos doentes com psoríase moderada a grave, não-diabéticos e sem HTA ou obesidade severa.

Um estudo recente randomizado, controlado e cego envolveu 30 doentes com psoríase moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica.⁸¹ Para serem incluídos no estudo, os doentes tinham que ter história de aterosclerose coronária (definida como tendo pelo menos um artéria com uma estenose superior a 50% visualizado na angiografia coronária, EM prévio, revascularização coronária prévia, cintigrafia de perfusão anormal, ecocardiograma de stresse anormal) ou, no mínimo, 3 fatores de risco cardiovascular (HTA, hábitos tabágicos ativos, DM, dislipidemia, obesidade, microalbuminúria, idade maior ou igual a 55 anos e um familiar de primeiro grau com evidência de aterosclerose antes dos 65 anos). Para além disso, tinham ainda que apresentar sinais de aterosclerose, evidenciados na FDG-PET por uma TBR ≥ 1.6 . Os doentes foram randomizados (2:1) em dois grupos, o grupo tratado com o Adalimumab e o grupo controlo (doentes tratados com agentes tópicos, fototerapia ou sem tratamento) e seguidos durante 16 semanas. A inflamação vascular foi avaliada em dois momentos distintos: 10 dias antes do início da terapêutica com Adalimumab e à 15ª semana de tratamento, nas artérias carótidas e aorta ascendente, com recurso a imagens obtidas por 18FDG-PET/CT. Os resultados foram mensurados pela determinação da média dos valores máximos de TBR (MeanMaxTBR), pela média dos valores médios de TBR (MeanMeanTBR) e pelo valor de TBR no segmento mais doente, obtidos quer no vaso com maior valor basal de TBR, quer nas artérias carótidas e aorta ascendente separadamente.

Relativamente à MeanMaxTBR no vaso com maior basal de TBR – objetivo principal do estudo – verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no grupo tratado com Adalimumab (-0.23 ± 0.007 , $p=0.004$) contrariamente ao grupo controlo em que não existiu tal diferença (-0.13 ± 0.11 , $p=0.35$). No entanto, a diferença entre os grupos não atingiu significado estatístico (-0.13 ± 0.13 , $p=0.32$).

Por outro lado, quando se compararam a MeanMaxTBR, o TBR do segmento mais doente e a MeanMeanTBR, nas artérias carótidas e aorta ascendente, separadamente, as diferenças entre o grupo tratado com Adalimumab e o grupo controlo foram estatisticamente significativas.

Neste estudo não se observaram diferenças significativas na redução do nível da inflamação vascular, medido pela FDG-PET/CT, entre o grupo de doentes tratados com o Adalimumab e o grupo controlo. Para além disso, a diminuição da TRB à 15ª semana no grupo de doentes tratados com Adalimumab não se refletiu nem em alterações na

inflamação sistêmica (avaliadas neste estudo pelos níveis da proteína C reativa) nem em melhoria clínica (avaliada pelo índice de área e gravidade da psoríase).

Com o objetivo de avaliar o impacto dos inibidores do TNF- α na incidência de EM em doentes com psoríase, Wu *et al*⁸², num estudo coorte retrospectivo com 8845 doentes com psoríase e/ou artrite psoriática, compararam o risco de EM em três grupos distintos de doentes: 1673 tratados nos últimos dois meses com inibidores do TNF- α , 2097 tratados com agentes orais ou fototerapia e 5075 tratados com agentes tópicos. Os inibidores do TNF- α e os fármacos orais/fototerapia associaram-se a uma redução estatisticamente significativa da incidência de EM (55% e 43%, respetivamente) quando comparados com a terapêutica tópica. Após o ajuste para outros fatores de risco cardiovascular, constatou-se que os doentes tratados com inibidores do TNF- α apresentavam uma diminuição de 50% do risco de EM comparativamente ao grupo de doentes sob terapêutica tópica (HR 0.50; 95% IC, 0.32-0.79, p=0.003). Os autores verificaram também diferenças na redução do risco de EM de acordo com a idade. Os doentes com mais de 60 anos, tratados com inibidores do TNF- α , apresentaram uma redução do risco de EM superior (HR, 0.32; 95% IC, 0.14-0.73, P=0.006) à dos doentes com idade igual ou inferior a 60 anos (HR, 0.46; 95% IC, 0.25-0.88, p=0.02). Constatou-se, ainda, que a terapêutica prolongada com inibidores do TNF- α (> 685 dias) não se associou a uma diminuição significativa do risco de EM (HR, 1.36; 95% IC, 0.04-2.90, p=0.43) comparativamente ao tratamento de curta duração.

Num estudo subsequente do mesmo coorte, os autores avaliaram, no grupo de doentes tratados com inibidores do TNF- α , a redução do risco de EM nos doentes com psoríase, artrite psoriática ou ambas as doenças e constataram que apenas os doentes com psoríase apresentaram uma redução significativa do risco de EM (HR, 0.26; 95% IC, 0.12-0.56, p=0.0005).⁸³

Avaliaram também a relação entre a etnia e o género com a terapêutica com inibidores do TNF- α e a redução do risco de EM.^{84,85}

A utilização de inibidores do TNF- α , em doentes caucasianos, estava associada a uma diminuição significativa do risco de EM (HR 0.35; 95% IC, 0.20-0.62, p<0.0001) comparativamente aos agentes tópicos, verificando-se o mesmo para os fármacos orais/fototerapia (HR 0.36; 95% IC, 0.22-0.59, p<0.0001).⁸⁴ Nos doentes não caucasianos medicados com inibidores do TNF- α observou-se também uma redução significativa do risco de EM (HR 0.27; 95% IC, 0.11-0.67, p=0.012) quando comparados com a terapêutica tópica, o mesmo não se verificando para aqueles tratados

com fármacos orais/fototerapia cuja redução do risco de EM não foi estatisticamente significativa. Deste modo, este estudo mostrou que, na população não-caucasiana, existia uma associação mais notória entre a diminuição do risco de EM associada e os inibidores do TNF- α , comparativamente às restantes terapêuticas.

Dos 1673 doentes tratados com inibidores do TNF- α , 913 eram do sexo masculino e 760 do sexo feminino. Verificou-se, em ambos os casos, uma diminuição significativa do risco de EM (HR, 0.37; 95% IC, 0.21-0.65, $p < 0.0001$ para os homens e HR, 0.22; 95% IC, 0.09-0.56, $p = 0.0012$ para as mulheres) comparativamente aos doentes tratados com agentes tópicos.⁸⁵ Deste modo, o género não parece ter impacto no efeito dos inibidores do TNF- α no risco de EM.

Um outro estudo do mesmo coorte teve como objetivo perceber qual o impacto dos diferentes inibidores do TNF- α e do tempo da utilização destes fármacos no risco de EM.⁸⁶

No que concerne à avaliação do impacto dos diferentes inibidores do TNF- α , dividiu-se os doentes em 3 grupos de acordo com os fármacos utilizados: 927 doentes foram tratados com Etanercept, 217 com anticorpo monoclonal e 480 doentes com Etanercept ou com anticorpo monoclonal. Verificou-se, após o ajuste para as covariáveis (género, idade e artrite psoriática) que o Etanercept estava associado a uma redução significativa do risco de EM (HR 0.53; 95% IC, 0.31-0.92, $p = 0.02$) comparativamente aos agentes tópicos. Para os doentes tratados com anticorpos monoclonais (HR, 0.25; 95% IC, 0.06-1.03, $p = 0.06$) e para os doentes tratados com Etanercept ou anticorpos monoclonais (HR, 0.53; 95% IC, 0.27-1.06, $p = 0.07$) as reduções observadas não foram estatisticamente significativas. Segundo os autores, esta diferença poderá estar relacionada com a maior probabilidade de formação de anticorpos neutralizantes com a terapêutica com anticorpos monoclonais.

Relativamente à avaliação do impacto do tempo de tratamento, nos doentes tratados com inibidores do TNF- α durante 2, 3 e 4 anos, observou-se um aumento estatisticamente não significativo do risco de EM comparativamente aos doentes sob terapêutica durante 1 ano.

Um estudo coorte Dinamarquês de base populacional avaliou as taxas de incidência de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, EM e AVC) em doentes com psoríase grave tratados com terapêutica sistémica.⁸⁷ Os doentes foram divididos em cinco grupos de tratamento: fármacos biológicos (inibidores do TNF- α e inibidores da IL-12/13), Metotrexato, Ciclosporina, retinoides, e outras terapêuticas (incluindo

agentes tópicos, fototerapia e helioterapia), tendo sido seguidos desde 2007 até 2011 ou até à ocorrência de um evento cardiovascular. Após uma análise de multivariáveis, observou-se que os doentes tratados com Metotrexato apresentaram um risco significativamente inferior de morte cardiovascular, EM e AVC comparativamente ao grupo de doentes tratados com outras terapêuticas (HR 0.53; 95% IC, 0.34-0.83, $p=0.005$) e que os fármacos biológicos tinham um efeito protetor comparável, mas estatisticamente não significativo (HR, 0.58; 95% IC, 0.30-1.10, $p=0.10$). Avaliando a taxa incidência de eventos cardiovasculares dos inibidores do TNF- α e da interleucina 12/13 separadamente verificou-se que, apenas os inibidores do TNF- α , se associaram a diminuição do risco cardiovascular (HR 0.46; 95% IC 0.22-0.98, $p=0.04$). Constatou-se também que o Metotrexato e os fármacos biológicos se associaram a um menor risco de morte por todas as causas (HR, 0.47; 95% IC, 0.25-0.88, $p=0.02$ e HR, 0.56; 95% IC 0.42-0.76, $p<0.001$, respetivamente). O tratamento com Ciclosporina e retinoides não se associou a diminuição do risco cardiovascular quando comparados com o grupo de doentes tratados com outras terapêuticas.

Tabela 1. Principais estudos que avaliam o impacto dos inibidores do TNF- α no risco de doença cardiovascular.

Autor	Parâmetro Avaliado	Tratamento	Resultados
Jókai <i>et al</i> ⁷⁸	EIM carotídea e braquial	Inibidores do TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de aterosclerose Diminuição significativa da EIM arterial global ($0.87 \pm 0.34\text{mm} \rightarrow 0.71 \pm 0.23\text{mm}$; $P=0.0002$) Diminuição da EIM carotídea ($0.98 \pm 0.41\text{mm} \rightarrow 0.82 \pm 0.24\text{mm}$, $P=0.11$) Diminuição da EIM braquial ($0.75 \pm 0.21\text{mm} \rightarrow 0.60 \pm 0.16\text{mm}$, $p=0.006$) • Presença de aterosclerose Tendência para agravamento da EIM
Avgerinou <i>et al</i> ⁷⁹	VOP _{c-f} , DMF	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • VOP_{c-f} Ausência de variações significativas ($8.80 \pm 2.5 \text{ m/s} \rightarrow 8.85 \pm 2.4$, $p=0.89$) • DMF Aumento significativo ($p=0.01$)
Pina <i>et al</i> ⁸⁰	VOP _{carotídea} , DMF _{braquial}	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • VOP_{carotídea} Diminuição significativa ($6.28 \pm 1.04 \text{ m/s} \rightarrow 5.69 \pm 1.31 \text{ m/s}$, $p=0.03$) • DMF_{braquial} Aumento significativo ($6.19 \pm 2.44\% \rightarrow 7.46 \pm 2.43\%$, $p=0.008$)
Bissonnette <i>et al</i> ⁸¹	MeanMaxTBR	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • MeanMaxTBR no vaso com maior valor basal de TBR Grupo Adalimumab (-0.23 ± 0.007, $p=0.004$) vs. grupo controlo (-0.13 ± 0.11, $p=0.35$). Diferença entre dois grupos sem significado estatístico (-0.13 ± 0.13, $P=0.32$)

Wu et al ⁸²	EM	Inibidores do TNF- α , fármacos orais/fototerapia, agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa da incidência de EM em 50% com inibidores do TNF-α vs terapêutica tópica (HR 0.50; 95% IC, 0.32-0.79, p=0.003). • Doentes com > 60 anos tratados com inibidores do TNF-α têm maior redução do risco (HR, 0.32; 95% IC, 0.14-0.73, p=0.006) vs. doentes com \leq 60 anos (HR, 0.46; 95% IC, 0.25-0.88, p=0.02). • Terapêutica prolongada não se associou a uma diminuição significativa do risco de EM (HR, 1.36; 95% IC, 0.04-2.90, p=0.43)
Wu et al ⁸³	EM	Inibidores do TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas os doentes com psoríase apresentaram uma redução significativa do risco de EM (HR, 0.26; 95% IC, 0.12-0.56, p=0.0005).
Wu et al ⁸⁴	EM	Inibidores do TNF- α , fármacos orais/fototerapia, agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição significativa do risco de EM com inibidores do TNF-α (HR 0.35; 95% IC, 0.20-0.62, p<0.0001) e fármacos orais/fototerapia (HR 0.36; 95% IC, 0.22-0.59, p<0.0001) vs. agentes tópicos, em doentes caucasianos • Diminuição significativa do risco de EM com inibidores do TNF-α (HR 0.27; 95% IC, 0.11-0.67, p=0.012) vs. agentes tópicos, em doentes não-caucasianos; diminuição estatisticamente não significativa do risco de EM com fármacos orais/fototerapia vs. agentes tópicos
Wu et al ⁸⁵	EM	Inibidores do TNF- α , Fármacos orais ou fototerapia, agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição significativa do risco de EM com inibidores do TNF-α (HR, 0.37; 95% IC, 0.21-0.65, p<0.0001 nos homens) e HR, 0.22; 95% IC, 0.09-0.56, p=0.00012 nas mulheres) vs. agentes tópicos
Wu et al ⁸⁶	EM	Etanercept, Anticorpo monoclonal, Etanercept ou anticorpo monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa do risco de EM (HR 0.53; 95% IC, 0.31-0.92, p=0.02) com Etanercept vs. agentes tópicos; sem redução do risco com anticorpos monoclonais (HR, 0.25; 95% IC, 0.06-1.03, p=0.06) ou Etanercept ou anticorpos monoclonais (HR, 0.53; 95% IC, 0.27-1.06, p=0.07) vs. agentes tópicos • Sem redução do risco de EM após 2, 3 e 4 anos de terapêutica vs. terapêutica durante 1 ano
Ahlehoff et al ⁸⁷	Morte cardiovascular EM e AVC	Metotrexato, inibidores TNF- α , inibidores da IL-12/13, Ciclosporina, Retinoides, outras terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição significativa do risco cardiovascular com Metotrexato (HR 0.53; IC, 95% 0.34-0.83, p=0.005) e com inibidores do TNF-α vs. outras terapêuticas (HR 0.46; 95% IC, 0.22-0.98, p=0.04)

AVC acidente vascular cerebral, DMF dilatação mediada pelo fluxo, EIM espessura íntima-média, EM enfarte do miocárdio, HR hazard ratio, IL interleucina, MeanMaxTBR médias dos valores máximos de target-to-background, IC intervalo confiança, VOPc-f velocidade da onda de pulso carotídea-femoral, TNF- α fator de necrose tumoral alfa

4. Conclusão

Nos doentes com psoríase, a inflamação sistémica e os fatores de risco cardiometabólicos são responsáveis pela disfunção endotelial e aterosclerose subclínica, o que estará na base do aumento do risco de doença e de mortalidade cardiovascular.

A associação entre a terapêutica anti-inflamatória e a redução do risco cardiovascular foi demonstrada em doentes com artrite reumatoide.⁸⁸ No entanto, são ainda escassos os estudos relativos ao impacto dos agentes biológicos, nomeadamente dos inibidores do TNF- α , nos doentes com psoríase.

Os estudos realizados até ao momento sugerem que os inibidores do TNF- α se associam a melhoria dos marcadores de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica, embora seja necessário determinar se estes fármacos conseguem, de uma forma consistente, reduzir ou reverter a disfunção endotelial e retardar a aterosclerose precoce que atinge os doentes com psoríase. Não obstante, é necessário perceber se a diminuição da inflamação e da disfunção endotelial se traduz na redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares.

Os estudos levados a cabo por Wu *et al* indicam que, nos doentes com psoríase, os inibidores do TNF- α reduzem significativamente o risco de EM comparativamente à terapêutica tópica e que essa redução de risco parece ser maior para os doentes com mais de 60 anos, apesar de não se alterar com o tempo de tratamento e com o género dos doentes. O estudo realizado por Ahlehoff *et al* também mostra um efeito benéfico dos inibidores do TNF- α no risco cardiovascular.

Apesar de existir evidência crescente de que o tratamento com inibidores do TNF- α nos doentes com psoríase moderada a grave poderá mitigar a morbimortalidade cardiovascular, continua por esclarecer qual o real benefício desses fármacos. Por outro lado, ainda que esse benefício venha a ser confirmado por estudos randomizados e controlados e os fármacos possam ser um instrumento no combate à doença cardiovascular, continuará a ser fundamental, ao nível da prevenção primária, identificar e vigiar os fatores cardiovasculares modificáveis, esses comprovadamente relacionados com o aumento da incidência de doença cardíaca e fortemente associados aos doentes com psoríase. Para tal, é essencial continuar a promover mudanças no estilo de vida dos doentes e apostar na sua educação relativamente ao risco cardiovascular associado à psoríase e aos seus potenciais efeitos adversos.

Dada a complexidade da psoríase, a estratégia de tratamento deverá passar por uma abordagem biopsicossocial do indivíduo capaz de integrar todas as facetas da doença. Assim, estes doentes deverão ser seguidos por uma equipa multidisciplinar que, juntamente com o doente, permita otimizar o tratamento, prevenindo eventos cardiovasculares.

Bibliografia

1. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8-14.
2. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20.
3. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-94.
4. Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Selores M. Psoriasis and cardiovascular disease. *Acta Med Port.* 2013;26(5):601-7.
5. Shahwan KT, Kimball AB. Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1227-42.
6. Benson MM, Frishman WH. The Heartbreak of Psoriasis: A Review of Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Cardiol Rev.* 2015;23(6):312-6.
7. Ryan C, Kirby B. Psoriasis Is a Systemic Disease with Multiple Cardiovascular and Metabolic Comorbidities. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):41-55.
8. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2014;v89(5):735-44.
9. Sales R, Torres T. Psoriasis and metabolic syndrome. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2014;22(3):169-74.
10. Psoriasis: the visible killer. Torres T, Bettencourt N. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(2):95-9.
11. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
12. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnette T, Misery L, Cribier B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(Suppl 3):12–29.
13. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-9.
14. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-41.

15. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:895–902.
16. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2340–46.
17. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167:1345–50.
18. Torres T, Chiricozzi A, Chimenti S, Saraceno R. Genetic markers for cardiovascular disease in psoriasis: the missing piece. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(1):93-5.
19. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Deveci OS et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49:642-6.
20. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249-51.
21. Brenelli SL, Moraes AM, Monte-Alegre S, Carvalho OM, Saad MJ. Insulin resistance in patients with psoriasis. *Braz J Med Biol Res.* 1995;28:297-301.
22. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:84-91.
23. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2114-7.
24. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):379-82.
25. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303–7.
26. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-42.

27. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol*. 2010;37(2):146–155.
28. Cohen AD, Weitzman D, Dreiherr J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):23–26.
29. Huskic J, Alendar F, Matavulj A, Ostojic L. Serum angiotensin converting enzyme in patients with psoriasis. *Med Arh*. 2004;58:202–5.
30. Wu S, Li WQ, Han J, Sun Q, Qureshi AA. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:304–10.
31. Yu Y, Sheth N, Krishnamoorthy P, Saboury B, Raper A, Baer A et al. Aortic vascular inflammation in psoriasis is associated with HDL particle size and concentration: a pilot study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2:285–92.
32. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, Rodrigues A et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis* 2012;224:218–21.
33. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2003;328:71–82.
34. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:882–5.
35. Holzer M, Wolf P, Curcic S, Birner-Gruenberger R, Weger W, Inzinger M et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res*. 2012;53:1618–24.
36. Zuliani G, Volpato S, Ble A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2007;192:384–90.
37. Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*. 2002;51:2929–35.

38. Duarte GV, Follador I, Cavaleiro CM, Silva TS, Oliveira Mde F. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):355-60.
39. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
40. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829-35.
41. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-8.
42. AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e54.
43. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013; .149:166–76.
44. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130: 1785–96.
45. Rasouli N, Kern, PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;144:1571-5.
46. Raposo I, Torres T. Psoriasis strikes back! Epicardial adipose tissue: another contributor to the higher cardiovascular risk in psoriasis. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(10):613-6.
47. Torres T, Bettencourt N, Mendonça D, Vasconcelos C, Gama V, Silva BM, Selores M. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):270-7.

48. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):8-13.
49. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *JAM Acad Dermatol*. 2013; 68(4):654-662.
50. Mehta NN, Li K, Szapary P, Krueger J, Brodmerkel C. Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *J Transl Med* 2013;11:194.
51. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol* 2011;20:544–49.
52. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intimamedia thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
53. O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31:1682-9.
54. Mazlan SA, bin Mohamed Said MS, Hussein H, binti Shamsuddin K, Shah SA, Basri H. A study of intima-media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2009;52:107-16.
55. Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz*. 2012;37(5): 527-33.
56. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(1): 1-6.
57. Arias-Santiago S, Almazan-Fernandez F, Sancho-Lopez J, Ruiz-Carrascosa JC, Castellote-Caballero L. Cardiovascular risk and cytokines profile in patients with severe psoriasis [abstract]. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3): AB127.
58. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):513-28.

59. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5): 664-70.
60. Pereira T, Maldonado J, Polónia J, Alberto Silva J, Morais J, Marques M. A statistical definition of aortic pulse wave velocity normality in a Portuguese population: a subanalysis of the EDIVA project. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(9):691-8.
61. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):514–20.
62. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*. 2009;218(2): 110-3.
63. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglues M, Karadag Z, Dogan A, Yildiz H, et al. Impaired aortic elastic properties in normotensive patients with psoriasis. *Blood Press*. 2010;19(6): 351-8.
64. Bicer A, Acikel S, Kilic H, Ulukaradag Z, Karasu BB, Cemil BC, et al. Impaired aortic elasticity in patients with psoriasis. *Acta Cardiol*. 2009;64(5):597-602.
65. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;11; 120(6):502-9.
66. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilatation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005;127(6):2254-63.
67. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003;91(suppl):19H- 24H.
68. De Simone C, Di Giorgio A, Sisto T, Carbone A, Ghitti F, Tondi P, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis patients: cross sectional case-control study. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4): 510-4.
69. Ulusoy RE, Karabudak O, Yokusoglu M, Kilicaslan F, Kirilmaz A, Cebeci BS. Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis. *Rheumatol Int*. 2010; 30(4):479-8.3.

70. Heffernan KS, Karas RH, Patvardhan EA, Jafri H, Kuvin JT. Peripheral arterial tonometry for risk stratification in men with coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010;33(2): 94-8.
71. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010;31(9): 1142-8.
72. Jensen PR, Zachariae C, Hansen P, Skov L. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5): 516-20.
73. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1611-20.
74. Aziz K, Berger K, Claycombe K, Huang R, Patel R, Abela GS. Noninvasive detection and localization of vulnerable plaque and arterial thrombosis with computed tomography angiography/positron emission tomography. *Circulation*. 2008;117(16):2061-70.
75. Paulmier B, Duet M, Khayat R, Pierquet-Ghazzar N, Laissy JP, Maunoury C, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(2):209-17.
76. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031-9.
77. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T, et al. Severity of Psoriasis Associates With Aortic Vascular Inflammation Detected by FDG PET/CT and Neutrophil Activation in a Prospective Observational Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2667-76.
78. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, et al. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(4):523–9.
79. Avgerinou G, Tousoulis D, Siasos G, Oikonomou E, Maniatis K, Papageorgiou N, et al. Anti-tumor necrosis factor α treatment with adalimumab improves

significantly endothelial function and decreases inflammatory process in patients with chronic psoriasis. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):382-3.

80. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol.* 2016.

81. Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. Effects of the tumor necrosis factor α antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):83-90.

82. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1244–50.

83. Wu JJ, Poon KY. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or both. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(8):932–4.

84. Wu JJ, Poon KY. Association of ethnicity, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):167–8.

85. Wu JJ, Poon KY. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):650–1.

86. Wu JJ, Poon KY, Bebachuk JD. Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8):899–903.

87. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1128-34.

88. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):518-31.